

**Contribution expérimentale
à l'étude des néphroses osmotiques**
Surcharge glucosée – Surcharge hydrique – Hyponatrémie aiguë

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

JEAN-CLAUDE MORARD

de Gumezens (Fribourg)

Thèse No 2482

BÂLE

Benno Schwabe & Co - Editeurs

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Contribution expérimentale
à l'étude des néphroses osmotiques**

Surcharge glucosée – Surcharge hydrique – Hyponatrémie aiguë

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

JEAN-CLAUDE MORARD

de Gumezens (Fribourg)

Thèse No 2482



BÂLE

Benno Schwabe & Co · Editeurs

1957

La Faculté de Médecine, sur le préavis de M. le professeur *E. Rutishauser* autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 mars 1957.

Le Doyen:
Prof. *E. Martin*

Thèse No 2482

Que Monsieur le Professeur *E. Rutishauser* veuille trouver ici
l'expression de notre profonde gratitude pour la bienveillance
dont il n'a cessé de faire preuve à notre égard durant l'élabo-
ration de ce travail.

A MES PARENTS
A MA FEMME

Institut de Pathologie de l'Université de Genève – Directeur: Prof. E. Rutishauser

Contribution expérimentale à l'étude des néphroses osmotiques¹

Surcharge glucosée – Surcharge hydrique – Hyponatrémie aiguë

Par J.-Cl. Morard

Introduction

Depuis la vulgarisation et la codification de leur emploi thérapeutique (12, 16, 31, 54), les injections intraveineuses de solutions sucrées iso- ou hypertoniques bénéficient d'une réputation d'innocuité (5, 13, 29, 32). A diverses reprises, néanmoins (1, 2, 11, 19, 30), mais dans des conditions mal définies, elles ont été mises en rapport avec l'apparition de lésions rénales particulières affectant la partie proximale des néphrons et provoquant une oligurie mortelle. Ces altérations se rangent sous l'appellation suggestive de *néphrose osmotique*. Elles consistent essentiellement (43) en une tuméfaction hydropique de l'épithélium tubulaire – et même glomérulaire – souvent accompagnée d'une dégénérescence hépato-cellulaire identique.

Leur pathogénie fait l'objet de diverses hypothèses:

a) L'effet toxique «per se» du glucose en fortes concentrations a été invoqué par Bouckaert (6, 7) et quelques expérimentateurs. Mais, comme le remarque Berthoud (5), la réversibilité des images obtenues dans le rein animal paraît plutôt le signe d'un déséquilibre hydrominéral passager, voire même d'un échange fonctionnel accru de substances dissoutes (37).

b) Pour Zingg (59) et Zollinger (38), les mitochondries rénales stockent les saccharides qui leur sont acheminés par voie tubulaire. Analogue à l'absorption mitochondriale d'eau, d'albumines, d'acides aminés ou de colorants (47, 48, 49, 50, 60, 62, 64), ce processus augmenterait la force osmotique du chondriome et déterminerait la tuméfaction hydropique secondaire du cytoplasme.

¹ Travail effectué grâce à une subvention du Fonds National Suisse pour la Recherche Scientifique.

c) Selon *Allen* (1) et *Wilmer* (58), l'enrichissement de l'urine primaire en substances osmotiquement actives provoquerait un déséquilibre hydrominéral entre la lumière des tubes proximaux et le réseau plasmatique péritubulaire. Un afflux d'eau dans les cellules épithéliales en serait la conséquence. C'est l'utilisation expérimentale infructueuse d'animaux agglomérulaires et l'absence d'effet inhibiteur de la phloridzine qui suggèrent à *Wilmer* (58) que la perturbation osmotique est due aux saccharides présents dans la lumière tubulaire et non aux sucres dissouts dans le plasma ou réabsorbés par l'épithélium.

d) *Hamburger, Halpern et Funck-Brentano* (17, 27) démontrent que l'administration intraveineuse au lapin de soluté glucosé isotonique, exempt d'électrolytes, abaisse le Δ cryoscopique du plasma à mesure que se métabolise le saccharide injecté. L'animal meurt en anurie, en hypoélectrolytémie et ses parenchymes (foie et reins) offrent des images de dégénérescence hydropique analogues à celles de la «Sugar Nephrosis». Ces résultats évoquent l'hypothèse de *Schroeder* (55, 56) qui sur le plan clinique, attribue l'azotémie par manque de sel à la surcharge hydrique des cellules gênant l'irrigation normale du rein et la formation de l'urine primaire.

Dernièrement, l'autopsie de 7 patients décédés en oligurie² nous a permis d'observer des lésions rénales morphologiquement assimilables à la néphrose dite «osmotique». Mais l'analyse du traitement hydroglucosé qui, dans chaque cas, précéda l'exitus est instructive (tab. 1): elle révèle que les doses

Tableau 1
Détails du traitement glucosé dans 7 cas de néphrose osmotique

Cas et poids en kg	Traitement glucosé				
	Concentration	Quantité totale de soluté glucosé en litres	Durée en jours	Quantité totale de glucose en g	Nombre de doses $\times$ g/kg par dose
I. 94	5%	10,5	7	525	$7 \times 0,80$
II. 62	5%	8,5	10	425	$10 \times 0,70$
III. 51	5%	13,0	15	650	$15 \times 0,85$
IV. 49	5%	3,0	6	150	$6 \times 0,50$
V. 65	10%	3,2	4	320	$4 \times 1,20$
VI. 59	10%	3,5	3	350	$3 \times 1,95$
VII. 65	5%	7,0	3	350	$3 \times 1,75$

de glucose et le volume hydrique injectés sont largement inférieurs aux valeurs dont *Berthoud* (5), dans une statistique portant sur 68 cas humains, a montré l'innocuité. Cet auteur constate, effectivement, que l'administration quotidienne de 1,5 à 2 g/kg de glucose, répétée 1 à 15 jours de suite, en solution à 20%, ne provoque pas d'altérations rénales histologiquement décelables. *Helmholz* (cité par *Cutler* [11]) remarque qu'en une semaine, l'injection journalière de 1 g/kg de sucrose est inoffensive, alors que 6 g/kg provoquent une néphrose hydropique. L'expérimentation place plus haut encore le seuil d'apparition des lésions rénales: *Bouckaert* (6, 7), *Zingg* (59),

² 5 d'entre eux ont fait l'objet d'une présentation (43).

Tableau 2
Constatations cliniques dans 7 cas de néphrose osmotique

Cas	Données cliniques	Pertes hydrominérales	Diurèse cm ³ par jour	Electrolytémie		
				Na	Cl	K
				mEq/l		
I. H. 75a. 360/55	Cirrhose hépatique. Œdèmes et ascite. Takata +	Ascite ponctionnée: 12 l en 9 jours. Diarrhées: 9 selles les 2 jours précédant l'exitus	200	117		
II. F. 51a. 646/54	Asthme bronchique. Sevrage de cortisone. Coma d'une semaine. Subictère	Selles liquides 2 jours avant l'exitus	?	126 à 134		4,9
III. F. 68a. 170/55	Neurinome de l'acoustique opéré. 8 j. après l'intervention, convulsions et coma. Exitus 15 j. plus tard	Vomissements	500			
IV. F. 16a. 670/54	Occlusion intestinale sur bride. Péritonite. Ict. ind.: 15. Subictère	Sonde de Miller-Abbott: 3,3 l. Vomissements. 4 selles diarrhéiques la veille de la mort	400			
V. F. 74a. 295/55	Cirrhose hépatique. Hyposystolie. Ict. ind.: 12	Régime sans sel pendant de nombreuses années	400			
VI. F. 39a. 36/56	Cirrhose hépatique. Ict. ind.: 75. Ascite. Déshydratation	Vomissements: 650 cm ³ . Plusieurs hématuries	moins de 100	136	56	2 à 3
VII. H. 60a. 340/55	Ictère. Coma hépatique. Agranulocytose	Vomissements nombreux. Diarrhées	200	125		5,6

Helmholz (30) et *Wilmer* (58) soumettent la souris, le rat ou le lapin à des doses de saccharides qui s'échelonnent de 7 à 20 g/kg.

Il faut donc rechercher, dans les antécédents de nos malades, un élément de sensibilisation à l'action osmotique d'une injection glucosée. Le tableau 2 suggère, dans cet ordre d'idée, le rôle prééminent de deux facteurs:

La déplétion saline. Celle-ci, dans les quatre cas où en existe la preuve (I, II, VI, VII), peut être mise en rapport avec de fréquentes ponctions d'ascite (I), des diarrhées et des vomissements répétés (II, VI, VII). Dans l'histoire des trois cas où il n'a pas été procédé à un contrôle des électrolytes, on relève néanmoins un régime sans sel strict de plusieurs années (V) et deux interventions chirurgicales (III et IV), après lesquelles des pertes hydrominérales sévères par vomissements, diarrhées et

sondage selon *Miller-Abbott* (IV) compliquent la rétention aqueuse inhérente au shock opératoire.

Hamburger (27) note que « la perte saline favorise la diminution de la pression osmotique efficace extracellulaire et l'envahissement des cellules rénales par l'eau ». *Bell* (4) et *Schroeder* (55, 56) voient dans nombre d'anuries post-opératoires la conséquence d'une hyperhydratation parenchymateuse.

L'apport d'une solution sucrée conduit à l'expansion et à la dilution du secteur extracellulaire. Le déséquilibre hydrominéral qui en résulte est-il exagéré par une hyponatrémie préexistante? Cette concurrence de facteurs favorise-t-elle l'action osmotique d'un saccharide, tant à partir des mitochondries (38, 59) que de la lumière tubulaire (58)? Si tel est le cas, nous comprendrions pourquoi l'administration d'un soluté glucosé, dont le dosage et le mode d'injection sont conformes aux règles de la thérapeutique, entraîne dans certains cas les conséquences fonctionnelles et morphologiques d'un dosage expérimental dix fois plus élevé.

La dysfonction hépatique. Trois de nos patients (I, V, VI) présentaient une cirrhose avec ictère. L'autopsie révéla, dans le cas VII – agranulocytose et ictère – l'existence d'une hépatite séreuse; chez le malade III, une stéatose hépatique importante, et dans les cas II et IV – subictères nets –, une stéatose accompagnée d'œdème interstitiel et de tuméfaction trouble du foie.

Golden et Prior (19) décrivent, chez un homme de 60 ans, l'association d'une cirrhose de Laennec et d'une « sugar nephrosis » qu'ils attribuent, en l'occurrence, à un retard de métabolisation hydrocarbonnée. *Lanz et Zollinger* (38) ont signalé, chez un jeune homme, une néphropathie identique avec ictère et stéatose hépatique graves.

Quel serait le mécanisme de cette conjonction?

Soumettant des rats blancs à une hépatectomie partielle, *Brogi* (8) constate que, parmi les animaux opérés, ceux dont la diète est riche en hydrates de carbone, présentent une tuméfaction tubulo-rénale de type osmotique. On hésite à en déduire qu'une insuffisance de métabolisation hépatique accroît la concentration des hydrates de carbone dans l'urine primaire et augmente le déséquilibre hydrominéral dans la partie proximale des néphrons.

D'autre part, les auteurs qui ont insisté sur la tuméfaction trouble des épithéliums rénaux en cas d'affections du foie (3, 39, 45) ont tendance à l'attribuer à un stockage mitochondrial d'acides aminés et de protéines. Ce stockage qui, selon *Oliver* (47) et *Zollinger* (64), renforce la pression osmotique intracellulaire, expliquerait-il une hydrophilie accrue des tubes proximaux, les plus riches en mitochondries?

Il faut enfin, à la suite de *Langeron* (37a), souligner le fait que la cirrhose décompensée, comme la déplétion saline, s'accompagne souvent d'une néphropathie fonctionnelle (diminution du filtrat glomérulaire) consécutive à la réduction du secteur circulant et réalise ainsi certaines conditions réputées favorables au développement de la « néphrose osmotique »³.

Nous avons tenté d'approfondir expérimentalement le rôle éventuel de ces facteurs – déplétion saline et dysfonction hépatique grave – dans la genèse de la néphrose osmotique.

³ Dans la littérature (2, 23, 52, 58), certains facteurs, en effet, ont la réputation de favoriser l'apparition d'une néphrose osmotique. Ce sont:

la déshydratation globale de l'organisme qui concentre l'urine primaire, les perturbations vasculaires rénales qui ralentissent le flux de l'urine primaire et accroissent la réabsorption des sucres.

Partie expérimentale

Groupe I

Ce groupe comprend 8 lapins mâles de 2500 g (L 200 à L 207), dont le régime alimentaire est libre (pain, eau, carottes, betteraves, etc.). Nous les soumettons à l'injection intraveineuse très lente d'une solution de glucose à 40%, à raison de 15 g/kg. Ce chiffre correspond à la quantité de sucre que retiendra l'animal dans la deuxième série d'expériences où il subit, simultanément, une surcharge glucosée et une déplétion saline. L'identité des doses de saccharides permettra ainsi la comparaison entre l'action du glucose «per se» et celle du glucose couplée à l'hyponatrémie.

Les contrôles biologiques effectués 6 heures après le début de l'injection montrent une élévation de la glycémie aux environs de 5 à 7 g⁰/₁₀₀. La diurèse, importante dans la première heure de l'expérience, diminuera fortement. La glycosurie se situe entre 15 et 20 g⁰/₁₀₀. Le poids ne varie pas. Les animaux, sacrifiés au bout de 12 ou 24 h., sont dyspnéiques, parfois semi-comateux. Leur natrémie s'est abaissée de 145 à 135–138 mEq⁰/₁₀₀. Ce phénomène, déjà signalé chez le lapin par *Bouckaert* (6), n'est pas sans analogie avec la déplétion saline du diabète grave. *Mach* et d'autres auteurs (41) l'attribuent à une déperdition rénale liée à l'acidose. *Krakusin* et *Jennings* (36) ont montré, à l'aide de Na²², que l'administration de dextrose au rat, inhibe la réabsorption tubulaire du sodium.

Données morphologiques. Dès le sacrifice (coup sur la nuque), les animaux sont autopsiés et des prélèvements fixés dans le formol, le mélange de *Regaud* et l'alcool absolu (il en sera de même lors des expériences suivantes).

Le foie est pâle, friable, sans augmentation appréciable de son volume (moyenne de 100 g). Les espaces centrolobulaires sont normaux, tandis que, dans les zones externe et intermédiaire du lobule, les cellules tuméfiées, doublées de volume, colabent les capillaires et les canalicules biliaires. Leur cytoplasme est transformé en

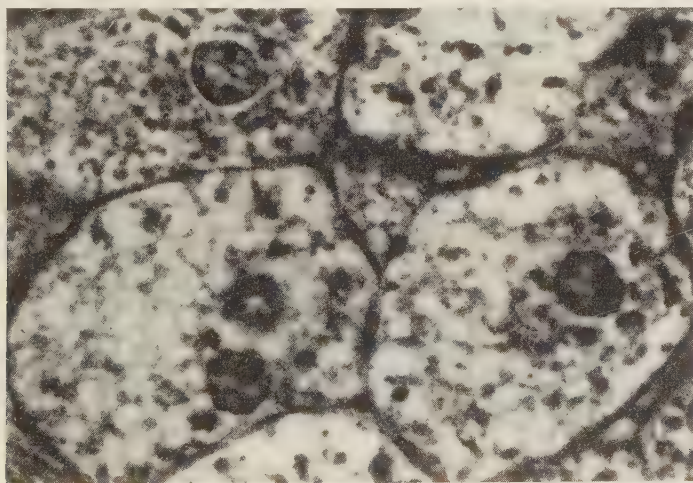


Fig. 1. Lap. 203. Gross. 1000 fois. Hématoxyline de Heidenhain. Cellules hépatiques après surcharge de glucose (image identique après surcharge glucosée et déplétion saline, et après surcharge hydrique simple). Les pseudovacuoles correspondent à une imbibition aqueuse osmotique, responsable des modifications mitochondriales visibles en noir.

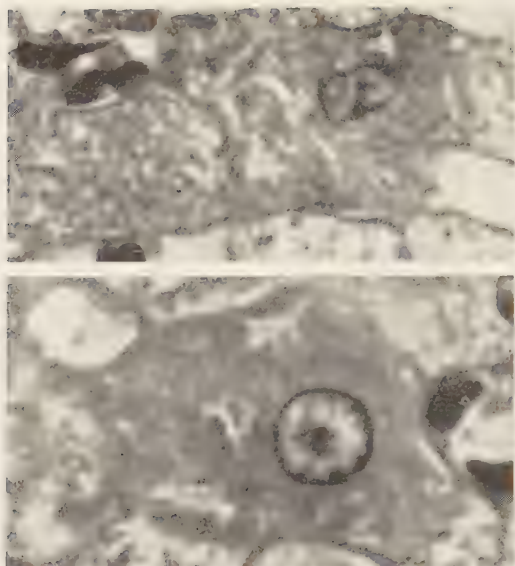


Fig. 2. Lap. 205. Gross. 1300 fois. Hématoxyline de Heidenhain. Cellules hépatiques au premier stade de la tuméfaction osmotique. Finement dessinés, espaces linéaires correspondant peut-être à la silhouette dilatée d'organites cytoplasmiques.

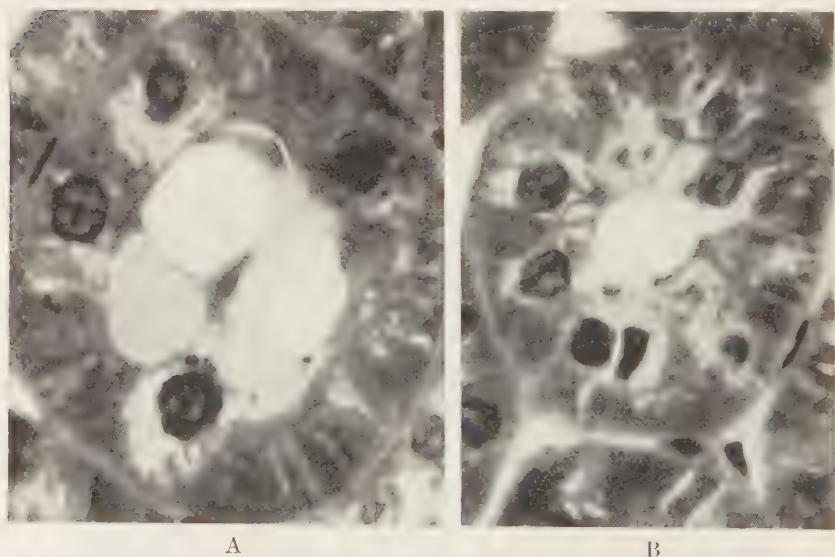


Fig. 3. Lap. 205. Gross. 1300 fois. Hématoxyline de Heidenhain. Tubes contournés proximaux après une surcharge glucosée de 15 g/kg. — A. Premier stade: apparition de lacunes entre les mitochondries dont la transformation granulaire est visible, dans les zones juxtannucléaires et apicales de l'épithélium. — B. Deuxième stade: le volume cellulaire augmente; les bâtonnets mitochondriaux sont remplacés par des granulations de plus en plus volumineuses.

un amas de granulations qui, reliées par un système réticulaire ténu, délimitent des vacuoles optiquement vides ou ne contenant que très peu de glycogène (fig. 1). Les corpuscules protoplasmiques, de 0,5 à 3 μ de diamètre, prennent intensément les colorants classiques des mitochondries (Heidenhain, Bensley). Les noyaux présentent un certain degré de tuméfaction et de pâleur.

Les régions centrolobulaires offrent quelques aspects particuliers: dans des cellules finement granulaires mais encore denses, se dessinent, à la limite de la visibilité microscopique, des vides linéaires, étoilés ou parallèles (fig. 2). Ces images évoquent l'ergastoplasme ou l'appareil de Golgi, tels que le microscope électronique permet à *Haguenau* et *Bernhard* (26) de les observer. Elles représentent peut-être la silhouette de ces organites, grossièrement agrandis par une imbibition aqueuse, et constituent le stade initial des altérations visibles dans les autres régions du parenchyme.

Les reins sont pâles, sans modifications nettes de leurs dimensions. Le glomérule et l'appareil de Goormaghtigh n'offrent pas de particularités. La distribution des hématies semble régulière. Les lumières des tubes proximaux et du segment descendant de l'anse de Henle sont rétrécies, sans être virtuelles (fig. 9). L'épithélium qui les borde présente des altérations dont aucune n'atteint l'intensité des lésions hépatiques. Le bord en brosse est normal, mais la coloration de Heidenhain met en évidence la transformation finement granulaire des bâtonnets mitochondriaux (fig. 3A et B).

Sur le plan cellulaire, ces granulations (vert-jaune au trichrome de Goldner, parfois positives au Gram et aux colorations de la fibrine) occupent surtout l'espace péri- et sus-nucléaire (fig. 3A et B). Le long du néphron, elles prédominent dans la région juxtaglomérulaire, mais se voient encore dans le premier segment de l'anse de Henle. Là où elles apparaissent, les bâtonnets sont courts et n'occupent plus que la base de la cellule. Il n'y a ni graisse ni glycogène. Parfois, des mitochondries apparemment normales sont écartées par des espaces linéaires optiquement vides, perpendiculaires à la membrane basale (fig. 3A). On ne peut s'empêcher de penser aux images lacunaires décrites chez les mêmes animaux, dans les premiers stades de la tuméfaction hépatique. 2 lapins sur 8 n'ont été sacrifiés qu'au bout de 24 h. Ils n'ont pas donné lieu à des constatations différentes.

Groupe II

Nous avons essayé de voir s'il existe, entre l'intensité d'une néphrose au glucose et l'équilibre électrolytique de l'organisme, les relations que suggèrent nos 7 cas humains (43). Cherchant à réaliser une surcharge glucosée et une déplétion saline simultanées, sans modification de poids, nous soumettons des lapins à une dialyse péritonéale: la solution utilisée ne contient pas de sodium, mais l'adjonction de potassium, de magnésium, de calcium en quantités physiologiques et de glucose à raison de 50 g $^{0}/_{00}$, la rend légèrement hypertonique.

Notre matériel comprend 10 lapins mâles (L 500 à L 504 et L 600 à L 604), pesant de 2,380 à 2,600 g, nourris comme les animaux du premier groupe. Une brève narcose (Kemithal) permet d'introduire dans la cavité péritonéale la tubulure nécessaire à une dialyse de 2000 cm³ en 6 h. A l'admission, l'analyse du liquide révèle: 4 mEq $^{0}/_{00}$ de chlorure de K, 3,1 mEq $^{0}/_{00}$ de carbonate de Mg, 0,91 mEq $^{0}/_{00}$ de chlorure de Ca et 50 g $^{0}/_{00}$ de glucose. A la sortie, le taux de glucose n'est plus que de 30 à 35 g $^{0}/_{00}$ et la teneur en sodium s'élève à 15-18 mEq $^{0}/_{00}$.

L'animal est réchauffé par un coussin électrique et le liquide de dialyse est maintenu à la température de 37°.

Après 6 h. de dialyse, la quantité de glucose retenue par l'organisme oscille de 12 à 17 g/kg, valeurs sur lesquelles nous avons basé les expériences de notre premier groupe. Une diurèse modérée, ne dépassant pas 60 cm³ et s'arrêtant après 4 à 5 h., compense la rétention de liquide, et le poids de l'animal ne varie pas. La glycosurie

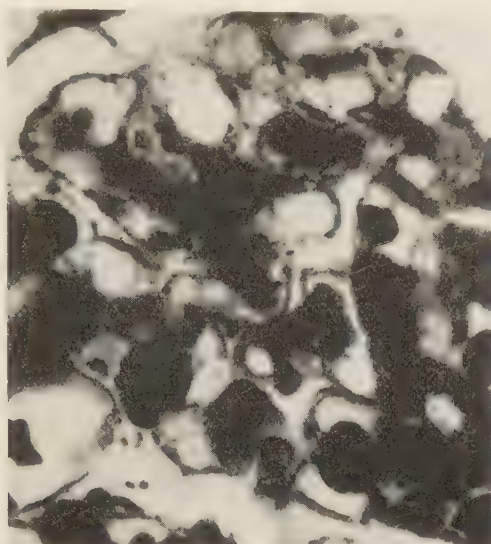
atteint 15-20 g⁰/₀₀; la glycémie va de 7 à 10 g⁰/₀₀. Il existe une albuminurie légère. La teneur du plasma en Na et en Cl baisse fortement (tab. 3), tant par échange péritonéal que par excrétion rénale (la natrurie, dans les 3 cas où nous l'avons déterminée, était de 80-95 mEq⁰/₀₀); l'augmentation de la protidémie indique une hémoc concentration, due sans doute à un passage d'eau dans les cellules. Le taux de la kaliémie demeure normal; celui de la calcémie, recherché dans 3 cas, a tendance à s'élever (5.9 6 et 6 mEq⁰/₀₀). Durant la dialyse, les animaux présentent quelques secousses cloniques.

Tableau 3
Données biologiques principales du groupe II

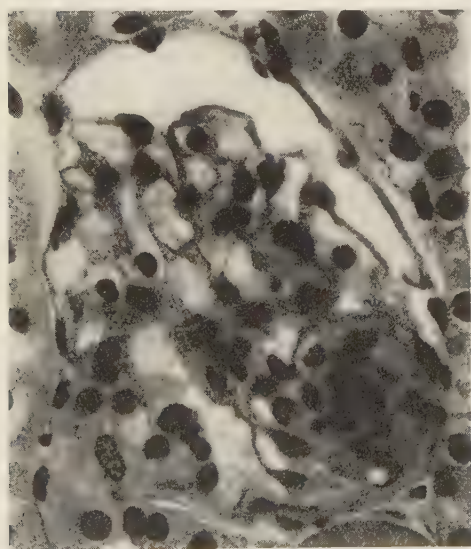
No et poids en g	Vol. et durée de la dialyse	Vol. du liq. retiré cm ³	Glucose retenue g/kg	Glycémie finale g/l	Variation de la protidémie au réfractom. g/l		Taux de l'électrolytémie en fin d'expérience mEq/l	
					début	fin	Na	Cl
L 500 2500	2000 cm ³ en 6 h.	1960	15	9,54	59	63	108	77
L 501 2600	id.	1950	14	8.12	57	65	98	64
L 502 2450	id.	id.	16	10,10	58	60	112	79
L 503 2480	id.	1945	13	7,23	58	64	101	
L 504 2560	id.	1950	16	10.36	58	63	99	
L 600 2600	id.	id.	13	8,30	59	62	102	
L 601 2420	id.	1940	17	9,56	57	62	108	80
L 602 2530	id.	1960	16	9,23	57	60	110	82
L 603 2400	id.	id.	15	10,04	58	62	101	
L 604 2380	id.	1965	12	8,16	60	65	98	72

Données morphologiques. Les lapins 500 à 504 sont sacrifiés, très dyspnéiques, à la fin de la dialyse; les autres animaux ne seront tués que 18 h. plus tard, dans un état général misérable. D'un groupe à l'autre, l'examen des reins révélera quelques différences. Quant aux lésions hépatiques, elles semblent avoir atteint leur maximum au terme de la dialyse déjà.

Dans chaque cas, le foie est très pâle, plus friable et plus humide que dans la première série. Il pèse 110 à 125 g (moyenne d'un groupe-témoin et du groupe I: 100 g). Histologiquement, aucun secteur du lobule n'est épargné; une tuméfaction intense, qui double ou triple les dimensions cellulaires, efface tout espace vasculaire et donne



A



B

Fig. 4. Lap. 501. Glomérules en cas de surcharge glucosée avec déplétion saline. — A. Gross. 1300 fois. Gram: noyées dans un système réticulaire ténu (protoplasme des podocytes?), des granulations apparaissent le long des basales et autour des noyaux épithéliaux. — B. Gross. 600 fois. Trichrome de Goldner: hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire qui s'insinue dans le mésangium. Noyaux basophiles, parfois bilobés et entourés de fines granulations.

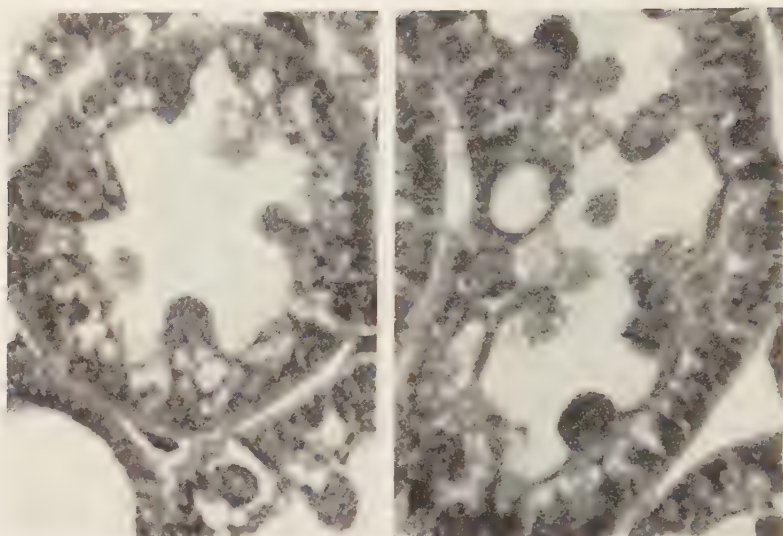


Fig. 5. Lap. 504. Gross. 900 fois. Hématoxyline de Heidenhain. Tubes proximaux. 8 heures après le début de la dialyse péritonéale (surcharge glucosée et déplétion saline). Apparition de vacuoles apicales, transformation granulaire des mitochondries et phénomènes assimilables à la «potocytose».

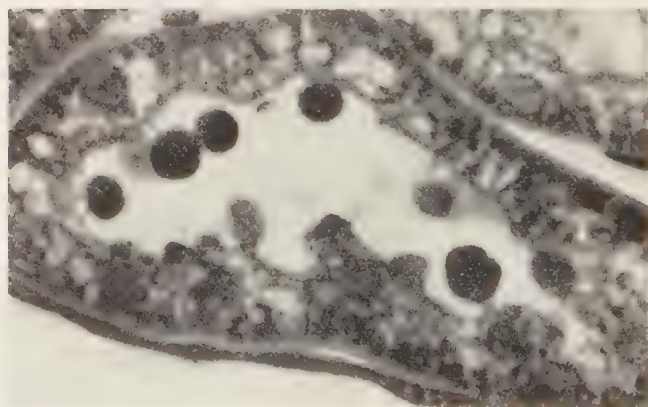


Fig. 6. Lap. 503. Gross. 900 fois. Hématoxyline de Heidenhain. Les «pseudopodes» cytoplasmiques tombent dans la lumière, les granulations mitochondriales s'amalgament, se laquent et donnent naissance à de classiques corpuscules hyalins. (Conditions expérimentales identiques à celles de Lap. 504, fig. 5.)

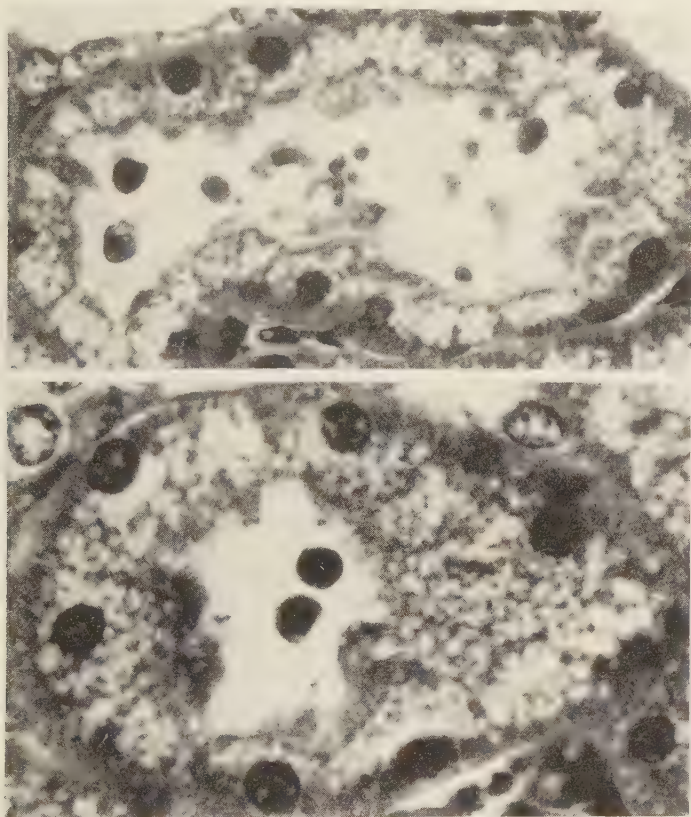


Fig. 7. Lap. 604. Gross. 1000 fois. Hématoxyline de Heidenhain. Tube proximal, 24 heures après le début de la dialyse péritonéale (surcharge glucosée et déplétion saline). Aspect spumeux du cytoplasme et disparition des éléments mitochondriaux.

au cytoplasme l'aspect que nous avons décrit dans les zones périlobulaires des lapins 200 à 207 (groupe I, fig. 1). Les noyaux, parfois pycnotiques, sont en général tuméfiés, bleu pâle à l'hématoxyline. Souvent, les nucléoles sont effacés et le nucléoplasme, d'aspect laqué, se teinte en jaune au trichrome de Goldner, en rouge au Mallory.

Les reins sont pâles, augmentés de volume. Leur consistance est œdémateuse, leur tranche de section humide. Les images glomérulaires sont partout identiques: discrètement feuilletées à la coloration de McManus, les basales dessinent des capillaires dilatés, n'enfermant que quelques éosinophiles. L'espace de Bowman, parfois comprimé par la tuméfaction du parenchyme, contient des granulations dont la taille oscille entre la limite de la visibilité microscopique et le diamètre d'un globule rouge. Rose-bleuté à l'hématoxyline-éosine, ces granulations sont positives au PAS et au Gram, bleu-noir ou rougeâtres à la coloration de la fibrine selon Mallory, jaunes ou rouges aux trichromes, noires à l'hématoxyline de Heidenhain. Les plus fines d'entre elles s'accumulent le long des basales autour des noyaux agrandis et pâles de l'épithélium glomérulaire (fig. 4A). Des corpuscules plus grands émergent de l'infundibulum tubulaire.

L'appareil de Goormaghtigh, hyperplasié, pénètre dans le mésangium glomérulaire (fig. 4 B). Entre ses noyaux basophiles et parfois bilobés, les trichromes mettent en évidence quelques granulations (surtout chez les animaux tués après 24 h.). Les *maculae densae* frappent par leurs cellules hautes et leurs noyaux sombres.

Les altérations tubulaires dépassent en intensité celles que présentent les lapins du groupe I, soumis à l'action isolée du glucose. Chez les animaux tués au terme de la dialyse, l'épithélium des tubes proximaux, d'une partie de l'anse de Henle et, parfois, des tubes contournés distaux, est élevé. La palissade des mitochondries est dissociée par des pseudo-vacuoles et, presque partout, à l'apex des cellules d'abord, les bâtonnets se transforment en granulations dont les plus grosses tombent dans la lumière; elles présentent les mêmes affinités tinctoriales que les fins granules glomérulaires. Des pseudopodes cytoplasmiques chargés de corpuscules mitochondriaux s'avancent dans le canal tubulaire, étirent leur pédicule et se séparent de l'épithélium, sous forme de masses arrondies, de 6 à 8 μ de diamètre (fig. 5), que l'on retrouvera dans le sédiment urinaire (albuminurie). Primitivement granulaires, ces masses s'homogénéisent et, assimilables à de classiques corpuscules hyalins, prennent un aspect laqué, intensément noir à la coloration de Heidenhain (fig. 6). Le bord en brosse reste intact, même là où l'accumulation de masses encore granulaires trahit une «décapitation cellulaire» récente. Par places, la faculté de potocytose (35, 61) semble s'être épuisée et les cellules, dont l'intense tuméfaction collabre la lumière, ne contiennent plus que de rares amas de granulations mitochondriales, sans trace de bâtonnets. Les noyaux sont parfois laqués.

Les animaux tués après 24 h. présentent des lésions plus avancées: le cytoplasme tubulaire est uniformément spumeux, multivacuolaire, et l'on ne distingue plus d'éléments mitochondriaux cohérents (fig. 7). Les noyaux sont souvent pycnotiques, le bord en brosse irrégulier et des débris cellulaires s'accumulent dans la lumière.

Les colorants de l'hémoglobine font ressortir, dans tous les cas, l'ischémie corticale; les capillaires intertubulaires montrent quelques signes de plasmotase. Enfin, nous n'avons décelé ni stéatose, ni glycogénose épithéliale.

Groupe III

9 lapins mâles (L 103 à L 111), pesant de 2300 à 2700 g et nourris suivant le régime appliqué aux deux groupes précédents, sont soumis à une déplétion saline et à une surcharge hydrique pure, sans adjonction de glucose. A cet effet, nous leur faisons subir en 6 h. une dialyse péritonéale de 2000 cm³. Le liquide utilisé est analogue à celui du groupe II, mais la réduction du taux de glucose à 1 g % le rend fortement hypotonique. Son passage dans le péritoine l'enrichit en sodium (15 à 20 mEq%) et en glucose (1,2 à 1,3 g% au lieu de 1 g%).

Le tableau 4 montre que les lapins utilisés voient leur poids s'accroître par absorption d'eau, contrairement aux animaux du groupe II. Mais l'apport glucosé est nul; il n'y a pas de glycosurie et, si la glycémie s'élève à 1,8-2,2 g%, c'est sans doute par mobilisation du glycogène hépatique. Les taux plasmatiques de Na et de Cl diminuent, les valeurs de l'hématocrite et de la protidémie révèlent une dilution sanguine importante qui, avec l'abaissement du Δ cryoscopique contrôlé à 5 reprises (0,50 à 0,52 au lieu de 0,58), implique une hyperhydratation secondaire des cellules.

A la fin de l'expérience, les animaux sont dyspnéiques, anuriques, alors que durant les 3 premières heures, leur diurèse atteint 100 à 150 cm³. Les urines contiennent des traces d'albumine.

4 lapins sont sacrifiés immédiatement et les 5 autres 18 h. plus tard, agonisant et encore anuriques.

Données morphologiques. Quelle que soit la durée de survie, l'aspect du foie ne change pas et correspond aux descriptions de la série II. Le poids de l'organe et les

Tableau 4
Données biologiques principales du groupe III

No et poids en g	Vol. et durée de la dialyse	Vol. du liq. retiré cm ³	Accr. du poids g	Variation de l'hématocrite %		Variation de la protidémie au réfractom. g/l		Taux de l'électrolytémie en fin d'expérience mEq/l	
				début	fin	début	fin	Na	Cl
L 103 2305	2000 cm ³ en 6 h.	1785	70	37	32	59	51	107	75
L 104 2410	id.	1780	65	39	34			120	
L 105 2400	id.	1730	80	36	31	60	53	127	
L 106 2600	id.	1710	85	35	29			105	
L 107 2700	id.	1700	80	28	25			101	
L 108 2640	id.	1760	88	43	38	60	53	112	89
L 109 2540	id.	1815	65	39	33			120	94
L 110 2430	id.	1755	85	39	32	59	53	107	74
L 111 2600	id.	1770	90	36	31			98	78

dimensions cellulaires, pourtant, excèdent légèrement ce que nous avons trouvé dans le groupe précédent. Les espaces de Kiernan sont souvent dissociés par un œdème.

Les reins sont pâles et tuméfiés. Leurs lésions histologiques, tant glomérulaires que tubulaires, demeurent du même ordre que dans le groupe II. Néanmoins, une différence importante réside dans le fait qu'aucun des animaux soumis à une surcharge hydrique pure, avec augmentation de poids (groupe III), n'accuse une aussi forte dégénérescence tubulaire que les lapins soumis simultanément à une surcharge glucosée et à une déplétion saline (groupe II). La tuméfaction multivacuolaire prénécrotique de la fig. 7 et la disparition presque totale des éléments mitochondriaux ne se constatent pas dans la série III. Même après 24 h., le bord en brosse est intact. Les corpuscules mitochondriaux sont visibles; ils n'ont pas subi cet éclatement par déséquilibre osmotique intense que décrit Zingg (59) à propos de la surcharge glucosée et de l'aspect multivacuolaire qu'elle confère aux tubes proximaux. Il faut pourtant noter que les dimensions des cellules tubulaires proximales dépassent celles que nous avons relevées dans le groupe II, et que les granulations mitochondriales, si elles demeurent cohérentes et visibles, semblent immergées dans un cytoplasme plus fortement imbibé d'eau (fig. 8). Les images de potocytose (après 8 heures), et celles de collapsus tubulaire (après 24 heures) sont particulièrement nombreuses. Enfin, l'œdème des espaces périvasculaires est net.

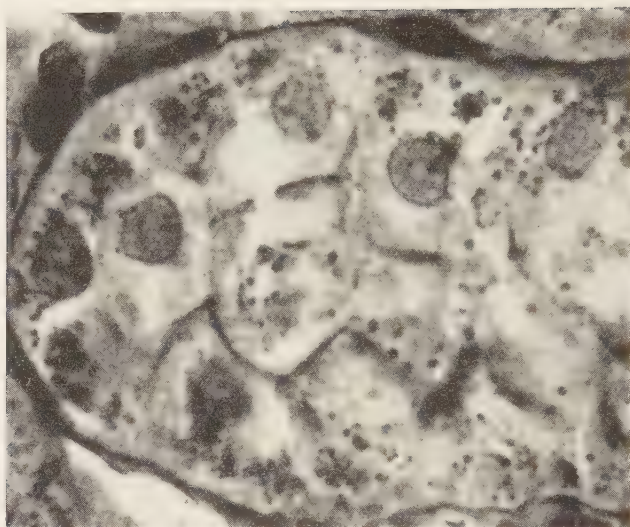


Fig. 8. Lap. 110. Gross. 1300 fois. Gram. Tube proximal 24 heures après le début de la dialyse péritonéale (surcharge hydrique pure). La tuméfaction cellulaire collabe la lumière. On constate la raréfaction des mitochondries dont ne subsistent que des amas granulaires.

Groupe IV

Nous avons tenté de perturber les fonctions hépatiques de 10 lapins mâles pesant de 2500 à 3000 g (L_3 à L_4). Notre but était d'étudier, dans ces conditions, la réponse du foie et des reins à une surcharge glucosée. Pour cela, nous avons soumis les animaux, durant 5 mois, à une injection hebdomadaire de 100 mg/kg de cincophène (3 lapins sont morts en cours d'expérience, et leur examen anatomique a montré une cirrhose anulaire modérée du foie, sans ascite, une tuméfaction trouble des parenchymes hépatiques et rénaux). Les 7 animaux survivants ont reçu, comme ceux du groupe I, une injection intraveineuse de glucose à 40%, à raison de 15 g/kg; ils ont été tués 12 à 24 h. après.

Indépendamment des lésions hépatiques et des signes de néphrose déjà constatés chez les sujets morts en cours d'expérience, l'examen du foie et des reins n'a pas révélé de lésions plus marquées que dans le groupe I. Les réactions biologiques ne se sont pas avérées différentes.

Groupe témoin

Enfin, nous avons soumis 6 lapins à une dialyse témoin de 2000 cm³ en 6 h., au moyen d'une solution physiologique complète, légèrement hypertonique.

Le contrôle du sang ne révèle, après l'expérience, qu'une très légère diminution de l'hématocrite (1%) et, parfois, une hyperglycémie à 1,8 à 2,2 g/100. L'état général des animaux ne présente aucune anomalie et leur poids ne change pas.

Les vérifications histologiques n'ont montré que peu de modifications. Tout au plus, avons-nous constaté, dans le foie et les reins, quelques foyers de transformations granulaires mitochondriales. Nous y voyons le signe vraisemblable d'un métabolisme accru (glycogénolyse hépatique et hyperglycémie, échanges diurétiques) ou d'imperceptibles troubles osmotiques inhérents à la dialyse elle-même.

Discussion

Ire Partie

Nos expériences ont pour point de départ l'observation anatomo-clinique de néphroses osmotiques graves. Il s'agit de 7 patients dont le traitement glucosé n'a pas dépassé les normes de la thérapeutique, mais chez lesquels la préexistence de troubles électrolytiques sévères a potentialisé le déséquilibre osmotique, au point de lui donner une expression morphologique.

Celle-ci consiste en un complexe d'altérations rénales et hépatiques justifiables, biologiquement, du qualificatif «osmotique». Nous admettons, en effet, qu'elles correspondent à un trouble de l'équilibre hydrominéral entre les secteurs cellulaire et extracellulaire de l'organisme. Elles sont assimilables, *in vivo*, aux perturbations cytoplasmiques que provoquent *Opie* (48, 49, 50) et *Zollinger* (61, 62), lorsqu'ils immergent des cellules normales dans un sérum hypotonique, ou *Zingg* (59) des cellules gorgées de sucre dans un sérum physiologique.

Les expériences que nous rapportons (1er, 2e, 3e groupe) paraissent atteindre les buts suivants:

Elles montrent qu'il existe une constante morphologique, l'hépatonéphrose osmotique, et précisent, *in vivo*, sa morphogenèse.

Elles donnent une solution positive au problème de sa potentialisation par la déplétion saline et prouvent que plusieurs facteurs peuvent concourir à la réaliser, pourvu qu'ils rompent l'équilibre hydrominéral entre la cellule et son milieu.

Les lésions provoquées se diversifient, néanmoins, par leur intensité et quelques modalités de détails, suivant que le déséquilibre a pour origine:

a) l'enrichissement en saccharides du secteur cellulaire et, en particulier, des mitochondries dont l'hydrophilie s'accroît. C'est alors la classique «Sugar Nephrosis» ébauchée dans le groupe I et portée à son degré extrême par l'appauvrissement en sel de l'espace extracellulaire (groupe II);

b) La surcharge aqueuse de l'organisme et l'hypotonie plasmatique, qui provoquent l'hyperhydratation secondaire des cellules (groupe III).

Genèse du déséquilibre osmotique

I. Dans le groupe I, nous avons surchargé en glucose l'organisme du lapin; surcharge réelle, car si l'on se réfère aux normes établies par *Feller* et collab. (14), 15 g/kg de glucose, administrés à un animal de 2500 g, représentent 10 fois sa capacité quotidienne de métabolisation normale. Nous savons (14) qu'un saccharide injecté se retrouve dans les deux secteurs du corps, mais l'activité spécifique du foie et la réabsorption tubulaire, toutes deux stimulées en cas de surcharge, impliquent une accumulation de glucose dans les parenchymes hépatique et rénal. De plus, même si l'emploi de la phloridzine permet à *Wilmer* (58) d'attribuer le déclenchement d'une néphrose hydro-

pique à la présence de sucres dans la lumière des néphrons, plusieurs arguments plaident en faveur de l'action osmotique du glucose intracellulaire:

a) L'observation, au microscope à contraste de phases, de mitochondries rénales qui se tuméfient, se gorgent d'eau et finalement éclatent, durant la réabsorption tubulaire de divers saccharides, chez la souris et le rat (59).

b) La constatation, par *Bouckaert* (7) et nous-même, d'altérations hépatiques simultanées, qui, elles, ne peuvent être dues qu'au stockage cytoplasmique du glucose et à une imbibition aqueuse secondaire. (L'hydropisie cellulaire ne saurait être simplement attribuée au solvant du saccharide injecté: en effet, chez 4 lapins, l'administration intrapéritonéale d'un volume hydrique égal à celui des solutés n'a provoqué que des lésions peu importantes. Le carmin de Best, d'autre part, atteste que la tuméfaction cellulaire n'est pas le fait du glycogène.)

c) La réalisation expérimentale par divers auteurs, et la vérification histo-chimique des possibilités de «stockage» mitochondrial: ce sont des albumines, des acides aminés, des colorants, des saccharides, de l'eau qu'amasse le chondriome rénal (47, 48, 59, 60, 62, 64). Il est intéressant de remarquer que, conformément aux lois de l'équilibre osmotique, la taille des mitochondries et l'imbibition hydrique secondaire du cytoplasme sont d'autant plus massives que s'amenuisent les dimensions moléculaires des substances stockées (47, 60).

II. Dans le *groupe II*, la surcharge en saccharides ne dépasse pas celle de la série précédente, mais une déplétion saline importante diminue la concentration ionique des espaces extracellulaires. Déjà accrue par l'accumulation du glucose, la force osmotique du chondriome s'en trouve renforcée: elle provoque une hydrophilie cellulaire dont témoignent l'hémoconcentration (tab. 3) et l'intense tuméfaction des mitochondries (image spumeuse de l'épithélium tubulaire proximal, fig. 7).

Dans la perspective de ce deuxième groupe, plusieurs corollaires doivent être envisagés:

a) Les reins de nos lapins révèlent des troubles circulatoires importants: ischémie glomérulaire, vasoparalysie capillaire avec plasmotase, tuméfaction de la Macula densa et hyperplasie de l'appareil de Goormaghtigh (fig. 4B). Chez des animaux appauvris en sel, *Caïn* et *Zolnhofer* (9) rencontrent les mêmes phénomènes. Associés à l'hyperhydratation cellulaire qu'évoquent *Schroeder* (55, 56) et *Hamburger* (27), ceux-ci justifieraient l'oligurie du «low salt syndrome». Ils faciliteraient de plus le déclenchement d'une néphrose osmotique grave en provoquant l'hyperconcentration de l'urine primaire et la réabsorption totale des saccharides. Dans les observations de «Sugar Nephrosis» publiées par *Gormsen* (23), par *Lanz* et *Zollinger* (38), l'anurie précède l'injection de solutions sucrées.

b) Selon plusieurs auteurs (2, 52, 58, 59), la néphrose osmotique due aux saccharides s'installe de préférence dans des organismes déshydratés: ce fait

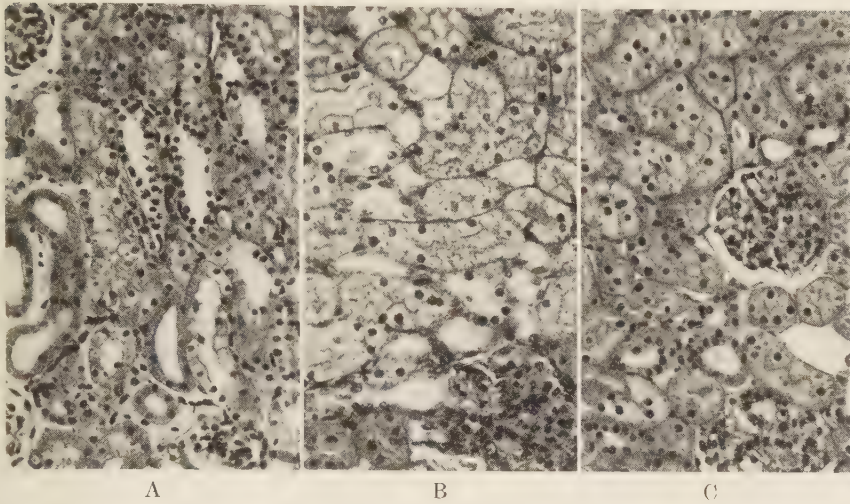


Fig. 9. Gross. 200 fois. H.E. Cortex rénal, après 24 heures. — A. Lap. du groupe I: effet d'une surcharge glucosée de 15 g/kg. — B. Lap. du groupe II: effet d'une surcharge glucosée de 15 g/kg combinée à une déplétion saline. — C. Lap. du groupe III: effet d'une surcharge hydrique pure.

trouve une explication partielle dans l'éventualité d'une perturbation circulatoire rénale et d'une réabsorption accrue de l'urine primaire. Mais surtout, la déshydratation implique une perte saline et l'on peut admettre que, dans ces conditions, tout apport hydroglucosé dépourvu d'électrolytes accentue un déséquilibre osmotique préexistant et entraîne des répercussions histologiques particulières (55, 56).

c) Existe-t-il une expression morphologique spécifique de la déplétion saline per se ? *Gsell* (25) a mentionné, chez l'homme, en cas d'hyponatrémie, une tuméfaction trouble et parfois une dégénérescence calcaire des épithéliums rénaux (60). Chez des animaux rendus hyponatrémiques par vomissements, *Glass* (18) paraît n'avoir rien observé de semblable tandis que *Hatano* (28), *Cain* et *Zolnhofer* (9) décrivaient une nécrose et une calcification des tubes proximaux. Nous pensons que l'image cellulaire de la déplétion saline dépend du bilan hydrique de l'organisme. Les hypochlorémies qui se soldent par une déperdition aqueuse importante (vomissements, diarrhées) semblent aboutir le plus souvent à une nécrose et à une calcification des épithéliums proximaux, dues en partie à l'ischémie focale et aux variations du pH tissulaire (9, 25). Si l'organisme déchloruré est soumis à un régime qui positive son bilan hydrique (goutte-à-goutte glucosé sans support électrolytique, par exemple), l'hyponatrémie détermine l'accumulation de l'eau dans le secteur cellulaire et permet le développement d'une hépato-néphrose de type osmotique (17, 27, 55, 56).

III. Les expériences du groupe III se distinguent, morphologiquement, par trois caractères:

Un accroissement du volume cellulaire supérieur à celui du groupe II et une multiplication particulière des phénomènes de potocytose (fig. 8 et 9).

Des modifications mitochondriales moins marquées: les bâtonnets se transforment en corpuscules mais demeurent cohérents (fig. 8).

Un œdème interstitiel variable.

Ces différences sont significatives: le glucose n'intervient pas dans ce groupe et la pression osmotique du chondriome n'augmente que relativement à celle des milieux organiques dilués. L'absorption d'eau (augmentation du poids de l'animal) provoque la surcharge aqueuse «absolue» de l'espace extracellulaire (œdème), puis une hyperhydratation des cellules quantitativement supérieure à l'hyperhydratation cytoplasmique relative du groupe précédent.

Morphogénèse

Quelques questions préliminaires méritent d'être abordées:

Les altérations du foie s'avèrent toujours plus précoces et plus marquées que les altérations rénales. In vitro déjà, *Opie* (19) constate que le parenchyme hépatique, remarquablement sensible aux modifications du milieu hydrominéral, exige une solution isotonique plus concentrée que l'épithélium rénal. La spécificité métabolique d'une cellule va probablement de pair avec une concentration ionique particulière de son cytoplasme et les répercussions d'un déséquilibre électrolytique varient d'un secteur tissulaire à l'autre.

Dans le rein, ce sont les épithéliums proximaux qui sont les plus lésés et ceci, indépendamment du taux de la glycémie (groupe III). La richesse en mitochondries et les dimensions naturelles des cellules à brosse en restent l'une des explications les plus vraisemblables: les tubes proximaux, comme le parenchyme hépatique, représentent d'ailleurs la localisation élective de la tuméfaction trouble (60). Mais il y a tout lieu d'incriminer également le rôle particulier du néphron proximal dans la réabsorption hydrique: fonction obligatoire et passive, iso-osmotique, que *Smith* (57a) oppose à la réabsorption active et facultative de l'épithélium distal.

En conclusion, la morphogénèse du déséquilibre osmotique peut se synthétiser comme suit:

1. La pénétration d'eau dans la cellule est à la base des premières modifications visibles. Les espaces clairs, très fins, que l'on observe de préférence dans le cytoplasme hépatique (fig. 2) correspondent vraisemblablement à la phanérose hydrique d'ultrastructures cellulaires: nous justifions plus haut cette hypothèse⁴. Dans l'épithélium rénal, l'eau paraît d'abord se concentrer

⁴ Celle-ci nous semble également applicable à l'interprétation de certaines lésions glomérulaires des groupes II et III (voir plus loin).

aux alentours du noyau ou s'infiltrer entre les bâtonnets de Heidenhain qu'elle écarte (fig. 3).

2. Ceux-ci commencent alors leur transformation granulaire (fig. 3) qui, d'abord apicale et juxtanucléaire, se généralisera à l'ensemble de la cellule. Les corpuscules ainsi formés présentent les affinités tinctoriales variables que nous avons décrites; elles sont l'expression probable de phénomènes de stockage (47): eau, glucose ou protéines plasmatiques que laisse passer le glomérule ischémié.

3. Les mitochondries connaissent ensuite plusieurs modalités évolutives qui correspondent apparemment à des degrés divers de l'hydratation cellulaire ou du stockage du glucose. Les modalités a et b se rencontrent dans le tissu rénal, tandis que le stade c est commun aux reins et au foie.

a) Groupes I, II, III - Les corpuscules mitochondriaux tombent dans la lumière où, souvent, ils paraissent se désagréger. *Oberling* (46) note déjà, dans sa description de la néphrite épithéliale, cette expulsion de l'appareil mitochondrial qui troue de vacuoles les cellules tubulaires.

b) Groupe II et, surtout, groupe III - Lorsque l'imbibition du protoplasme atteint un certain degré, les granulations participent à un processus rarement décrit et connu sous des termes divers: «Granuloidbildung» de *Kosugi* (35); «Potocytose» de *Zollinger* (61); «Pinocytose» de *Lewis* (40). Elles s'accumulent dans le segment apical de la cellule où, selon *Zollinger* (61), la substance fondamentale passe de l'état de gel à celui de sol. A travers le bord en brosse qui demeurera intact, cette portion de cytoplasme s'écoule comme un pseudopode, se sépare de son pédicule et s'arrondit dans la lumière. Les granulations dont elle est bourrée s'amalgament et forment un corpuscule hyalin homogène, du diamètre d'une hématie; il est noir à l'hématoxyline de Heidenhain, rouge au trichrome de Mallory, jaune à celui de Goldner, positif au Gram et aux colorants de la fibrine. L'épithélium dont il est issu apparaît troué de vacuoles optiquement vides.

Étudié in vitro par *Zollinger* (61), ce processus témoigne de l'imbibition aqueuse du cytoplasme (particulièrement intense dans le groupe III). Dans nos expériences (fig. 5 et 6), il se manifeste précocément et nous l'interprétons comme la réaction la plus énergique de la cellule à sa dyshydratation. Mais cette faculté semble s'épuiser assez vite (6-8 heures) et la tuméfaction passive du protoplasme finira par obstruer la lumière (fig. 8).

L'intérêt de ce phénomène, observé in vivo, dépasse le cadre de nos expériences et s'intègre dans une perspective physiopathologique plus générale: celle des tubulonéphroses et, en particulier, des néphropathies vacuolaires dysioniques (hypokaliémie par exemple) dont la morphogenèse nous est peu connue.

c) Groupe II - Au stade extrême de leur gonflement (stockage du glucose), les mitochondries montrent un centre clair et, finalement, éclatent, donnant à la cellule un aspect uniformément spumeux (fig. 7).

d) Le comportement ultérieur des épithéliums tubulaires et, notamment, la régénération du chondriome posent des problèmes que nous ne pouvons envisager dans ce travail.

4. Les modifications nucléaires sont inconstantes; elles relèvent vraisemblablement d'une altération dysionique de la membrane qui expose le nucléoplasme à l'action osmotique directe du contenu cellulaire. Ces lésions consistent en un laquage du noyau dont l'affinité pour la fuchsine et l'orange G

s'accroît et dont la basophilie s'atténue. Elles impliquent une dégradation des nucléoprotéines et, selon *Zollinger* (63), une transformation du gel nucléaire en sol.

Le processus peut être irréversible; il conduit alors à la pycnose que l'on observe parfois chez les animaux morts après 24 heures. Sur le plan humain, ces lésions ont leur correspondance et, coloré au trichrome de Mallory, l'épithélium proximal d'un rein «osmotique» frappe par l'alternance de noyaux normaux et de noyaux uniformément rouges, dépourvus de structure interne.

5. En plus des transformations de la *Macula densa* et de l'appareil de *Goormaghtigh*, le glomérule est altéré (cf. histologie des groupes II et III, fig. 4 A). La tuméfaction réticulo-granulaire d'éléments que, par endroits, nous assimilons à des cellules de recouvrement, nous semble répondre aux conceptions ultrastructurales de nombreux auteurs (26a, 43a, 51, 53): «éponge submicroscopique» d'une structure lacunaire complexe, formé essentiellement de mucoprotéines hydrophiles. L'épithélium viscéral des flocules (podocytes) possède une capacité particulière de gonflement et de rétraction qui contribuerait à régler le débit de l'urine primaire. Par ailleurs, certains aspects de la touffe évoquent cette «fine vacuolation and reticulation of the intercapillary space» que *McMannus* (41a) décrit dans l'éclampsie et met en rapport avec une dyshydratation tissulaire généralisée. Les techniques utilisées, cependant, ne nous permettent pas de déterminer avec précision le substratum et la topographie des modifications que nous signalons, ni d'accorder leur interprétation définitive à l'une ou l'autre des conceptions actuelles de la structure glomérulaire (1, 2a, 26a, 41a, 43a, 51, 53).

IIe Partie

Notre 4e série d'expériences s'est soldée par un échec. Mais ce dernier ne justifie pas une réponse négative à la seconde question que nous suggérait l'étude anatomo-clinique de la néphrose osmotique. Le problème n'est pas tranché et plusieurs remarques s'imposent.

Si, vraiment, la dysfonction hépatique est à même d'exercer une potentialisation, elle agit:

soit en interférant dans le métabolisme et la répartition de l'eau (37a);

soit en modifiant la métabolisation des sucres;

soit enfin en créant, au niveau des reins, des conditions cytoplasmiques qui favorisent les conséquences morphologiques d'un déséquilibre hydrominéral.

Or, l'altération hépatique que nous avons provoquée expérimentalement ne possède aucun des caractères de généralisation et de chronicité propres à perturber le métabolisme de l'eau et des sucres. Il est possible, d'autre part, que l'hépatonéphrose réalisée par le cincophène soit cependant parvenue au stade où la plupart des mitochondries rénales, dégénérées, ont perdu le

pouvoir de tuméfaction vitale (*Oliver* [47]) qui caractérise l'hydropisie cellulaire.

Le rôle du foie, dans la morphogenèse d'une néphrose osmotique, consiste vraisemblablement en un complexe précis d'interactions dont, seule, une expérimentation variée réussira à déceler et à doser les diverses composantes.

Remarque finale

Nos expériences illustrent les nuances morphologiques et pathogéniques de l'hépatonéphrose osmotique. Ces nuances ont-elles leur correspondance en pathologie humaine ?

Le groupe II reproduit plusieurs éléments de nos sept cas préliminaires (43): déplétion saline, apport glucosé, aspect spumeux du cytoplasme. Quant au type histopathogénique du groupe III, il est logique d'en présumer l'existence chez l'homme, et ceci dans la perspective qu'indiquent *Schroeder* (55, 56), *Hamburger* et collab. (27). Mais une conjonction plus étroite de l'observation clinique, des contrôles anatomiques et expérimentaux devrait permettre d'opérer d'autres distinctions et de déceler d'autres correspondances encore dans le domaine des déséquilibres hydrominéraux et de leurs répercussions morphologiques.

Résumé

Ce travail a pour point de départ l'observation anatomo-clinique de néphropathies morphologiquement assimilables à la «néphrose osmotique»: il s'agit de 7 patients dont le traitement hydroglucosé n'a pas dépassé les normes de la thérapeutique et de la tolérance aux saccharides; mais la préexistence de troubles électrolytiques (hyponatrémie) et la dysfonction grave du foie semblent avoir, chez chacun d'eux, potentialisé l'expression morphologique du déséquilibre osmotique.

La littérature fournit quelques données quant aux conséquences d'un traitement hydroglucosé dans un organisme souffrant de perturbations électrolytiques ou d'insuffisance hépatique. Ce travail vise à vérifier expérimentalement l'effet de telles associations. Son second but est de préciser la morphologie parenchymateuse des déséquilibres osmotiques.

Ire partie: Trois groupes d'animaux subissent respectivement:

une surcharge glucosée de 15 g/kg;

une surcharge glucosée de 15 g/kg associée, sans modification de poids, à une déplétion saline;

une surcharge hydrique pure, renforcée par une perte de sel.

Les techniques utilisées sont celles de la dialyse péritonéale et de l'injection intraveineuse lente.

La comparaison histologique des résultats obtenus prouve que la déplétion saline renforce l'action osmotique du glucose.

Elle prouve en outre qu'il existe une constante morphologique: l'hépat-

néphrose osmotique dont la genèse est décrite et dont certains aspects sont mis en rapport avec l'ultrastructure des cellules hépatiques et glomérulaires. L'analyse biologique des conditions expérimentales montre que plusieurs facteurs sont à même de réaliser cette constante, pourvu qu'ils rompent l'équilibre hydrominéral entre la cellule et son milieu. Des nuances morphologiques déterminées sont néanmoins liées aux divers mécanismes pathologiques mis en jeu dans les trois groupes d'expériences, et le problème de leur correspondance en pathologie humaine est brièvement posé.

2me partie: On associe, chez le lapin, l'action hépatotoxique du cinophène à une surcharge glucosée de 15 g/kg. La réaction du néphron à l'injection du saccharide ne s'en trouve pas renforcée. Mais, pour plusieurs raisons, cette tentative, quoique négative, ne résoud pas la question de la néphrose osmotique et de sa potentialisation éventuelle par la dysfonction hépatique.

Zusammenfassung

Diese Arbeit basiert auf der klinischen und anatomischen Beobachtung von sieben Nephropathien, die morphologisch der sogenannten osmotischen Nephrose ähnlich sind. Es handelt sich um Patienten, bei denen die Therapie mit Glukoselösung die therapeutischen Normen und die Saccharidtoleranz nicht überschritten hat, doch scheint das Vorbestehen von Elektrolytstörungen (Hyponaträmie) und die schwere Dysfunktion der Leber bei jedem dieser Patienten den morphologischen Ausdruck des gestörten osmotischen Gleichgewichts potentialisiert zu haben.

In der Literatur findet man einige wenige Hinweise auf die Wirkung einer Glukosetherapie bei Patienten mit Elektrolytstörungen oder Leberinsuffizienz. Diese Arbeit soll in erster Linie die Folgen solcher Assoziationen experimentell untersuchen. Weiterhin soll sie die durch das gestörte osmotische Gleichgewicht hervorgerufenen morphologischen Veränderungen genau beschreiben:

1. Die Versuchstiere (Kaninchen) waren in drei Gruppen aufgeteilt.

Gruppe 1 erhielt eine Überdosis Glukose von 15 g/kg i.v.

Gruppe 2 erhielt eine Überdosis Glukose von 15 g/kg i.v., verbunden mit Salzzug mittels peritonäaler Dialyse ohne Gewichtsveränderung der Tiere.

Gruppe 3 erhielt eine reine Überdosis Wasser, verstärkt durch Salzzug (peritonäale Dialyse).

Der histologische Vergleich der Resultate ergibt einen konstanten morphologischen Befund, die osmotische Hepatonephrose, und beweist, daß Salzverlust die osmotische Wirkung der Glukose verstärkt. Die Genese der Läsionen wird beschrieben und gewisse Aspekte werden mit der Ultrastruktur der Leber- und Glomerulumzellen in Verbindung gebracht. Die biologische Analyse der experimentellen Bedingungen zeigt, daß verschiedene

Faktoren diesen konstanten morphologischen Befund hervorrufen können vorausgesetzt, daß sie das hydrominerales Gleichgewicht zwischen der Zelle und ihrer Umgebung stören.

Kleine morphologische Unterschiede sind trotzdem mit den verschiedenen pathogenen Mechanismen der drei Versuchsgruppen verbunden, und das Problem ihrer Übereinstimmung mit der menschlichen Pathologie wird kurz diskutiert.

II. Ein weiteres Experiment wurde ausgeführt, in welchem die hepato-toxische Wirkung von Cincophen mit einer Überdosis Glukose von 15 g/kg verbunden wurde. Wir haben festgestellt, daß die Reaktion am Nephron auf die Glukoseinjektion durch die hervorgerufene Leberstörung nicht verstärkt wurde. Aus verschiedenen Gründen ist dieser erfolglose Versuch jedoch kein Gegenbeweis gegen die Rolle der hepatischen Dysfunktion in der Potentialisation der osmotischen Nephrose.

Summary

This study is based on the clinical and anatomical observation of seven nephropathies morphologically similar to the so-called osmotic nephrosis. These cases involve patients who received glucose and water therapy in amounts not exceeding the therapeutic norms or the tolerance to saccharides. However, the pre-existence of electrolytic disturbances (hyponatremia) and the serious liver dysfunction seem to have potentiated, in each of these patients, the morphologic expression of the osmotic imbalance.

One can find, in the literature, a few references to the effects of glucose and water administration in patients with electrolyte disturbances or hepatic insufficiency. This study aims, primarily, to determine experimentally the effect of such associations. Its second aim is to describe precisely the alterations in morphology resulting from the osmotic imbalance.

I. The experimental animals (rabbits) were divided into three groups.

Group 1 received a glucose over-loading of 15 g/kg i.v.

Group 2 received a glucose over-loading of 15 g/kg together with a saline depletion by means of peritoneal dialysis, taking care not to modify the weight of the animals.

Group 3 received a pure hydric over-loading strengthened by a loss of salt (peritoneal dialysis).

The histological comparison of the obtained results indicates that there is a morphological constancy, the osmotic hepato-nephrosis, and that the saline depletion strengthens the osmotic action of the glucose. The genesis of the lesions is described and certain aspects of them are related to the ultra-structure of the hepatic and glomerular cells. The biological analysis of the experimental conditions shows that several factors are able to produce this morphological constancy, provided they break off the hydromineral balance between the cell and its medium.

Small morphological differences are nevertheless bound to various pathogenic mechanisms involved in the three groups of experiments, and the problem of their correspondence in human pathology is briefly discussed.

II. An additional study was carried out in which the hepato-toxic effect of cincophen was associated with glucose over-loading of 15 g/kg. We have found that the nephron reaction to the glucose injection was not strengthened by the liver damage produced by cincophen. However, for several reasons, this unsuccessful attempt does not negate the role of hepatic dysfunction in potentiating the osmotic nephrosis.

1. Allen, A. C.: The Kidney. Medical and Surgical Diseases. Grune & Stratton, New York 1951. — 2. Anderson, W. A. D.: Sth. med. J. (Bgham, Ala.) **34**, 257 (1941). — 3. Baxter, J. H., et Ashworth, C. T.: Arch. Path. (Chicago) **41**, 476 (1946). — 4. Bell, E. T., et Knutson, R. C.: J. Amer. med. Ass. **134**, 441 (1947). — 5. Berthoud, E.: Rev. méd. Suisse rom. **70**, 298 (1950). — 6. Bouckaert, J. P., de Nayer, P. P., et van Oostveldt, M.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **117**, 91 (1934). — 7. Bouckaert, J. P., de Nayer, P. P., et Desmanet, J. C.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **117**, 94 (1934). — 8. Brogi, M. P.: Arch. ital. Anat. Istol. patol. **28**, 519 (1954). — 9. Caïn, H., et Zolnhofer, K. H.: Virchows Arch. path. Anat. **326**, 191 (1954). — 10. Cuthbutsen, E. M., et Greenberg, D. M.: J. biol. Chem. **160**, 83 (1945). — 11. Cutler, H. H.: Proc. Mayo Clin. **14**, 318 (1939). — 12. Dumas, A.: Lyon méd. **1925**, 427. — 13. Evans, E.: J. Physiol. **78**, 189 (1933) cité par Bouckaert. — 14. Feller, D. D., Strisower, E. H., et Chaikoff, I. L.: J. biol. Chem. **187**, 571 (1950). — 15. Finckh, E. S., et Joske, R. A.: J. Path. Bact. **68**, 646 (1954). — 16. Fleig, G.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **63**, 190 (1907) cité par Roch. — 17. Funk-Brentano, J. L.: Thèse, Paris 1953. — 18. Glass, J.: Z. ges. exp. Med. **82**, 776 (1932). — 19. Golden, K. F., et Prior, J. T.: Ann. intern. Med. **39**, 1308 (1953). — 20. Goormaghtigh, N.: Arch. Biol. (Paris) **51**, 293 (1940). — 21. Goormaghtigh, N.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **59**, 303 (1945). — 22. Goormaghtigh, N.: Amer. J. Path. **23**, 513 (1947). — 23. Gormsen, H., Iversen, P., et Raaschou, F.: Amer. J. Med. **19**, 209 (1955). — 24. Govan Telford, A. D.: J. Path. Bact. **68**, 642 (1954). — 25. Gsell, O.: Helv. med. Acta **3**, 197 (1936). — 26. Haguenau, Fr., et Bernhard, W.: Arch. Anat. micr. **44**, 27 (1955). — 26a. Hall, V.: Proceedings of the sixth Annual Conference on the Nephrotic Syndrome. Cleveland 1954. — 27. Hamburger, J., Halpern, B., et Funk-Brentano, J. L.: Presse méd. **62**, 972 (1954). — 28. Hatano, S.: Beitr. path. Anat. **102**, 316 (1939). — 29. Hayasi: Nagasaki Igakkai Zassi **41**, 479 (1929) cité par Bouckaert. — 30. Helmholz, H. F.: J. Pediat. **3**, 144 (1933). — 31. Henriquez, E.: Presse méd. **13**, 121 (1914) cité par Roch. — 32. Horiuchi: Z. ges. exp. Med. **44**, 471 (1925) cité par Bouckaert. — 33. Kerpel-Fronius, E.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **51**, 623 (1936). — 34. Kettler, L. H.: Virchows Arch. path. Anat. **321**, 326 (1952). — 35. Kosugi, T.: Beitr. path. Anat. **77**, 1 (1927). — 36. Krakusin, J. S., et Jennings, R. B.: Arch. Path. (Chicago) **59**, 471 (1955). — 37. Lamy, H., Mayer, A., et Rathery, F.: J. Physiol. Path. gén. **8**, 624 (1906). — 37a. Langeron, L., Paget, M., Nolf, V., et Liefodgue, J.: Laval méd. **21**, 652 (1956). — 38. Lanz, R., et Zollinger, H. U.: Schweiz. med. Wschr. **85**, 1078 (1955). — 39. Laszlo, J., et Gaal, M.: Acta morph. hung. **4**, 233 (1954). — 40. Lewis, W. H.: Amer. J. Cancer **29**, 666 (1937). — 41. Mach, R. S.: Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. Roth et Masson édit., Lausanne et Paris 1946. — 41a. McManus, J. F. A.: Medical Diseases of the Kidney. Lea and Febiger, Philadelphia 1950. — 42. Martin, E., et Sciclounoff, F.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **118**, 751 (1935). — 43. Morard, J.-C., Rutishauser, E., et Chatillon, J.: J. Urol. (Paris) **61**, 612 (1955). — 43a. Mueller-Barber, C., Mason, A. D., et Stout, D. G.: Amer. J. Med. **18**, 267 (1955). — 44. Murphy,

- F. D., Hershberg, R. A., et Katz, A. M.*: Amer. J. med. Sci. **192**, 510 (1936). – 45. *Nunes, A.*: Acta neuroveg. (Wien) **4**, 425 (1952). – 46. *Oberling, Ch.*: Ann. Anat. path. méd.-chir. **1**, 217 (1924). – 47. *Oliver, J.*: J. Mt Sinai Hosp. **15**, 175 (1948). – 48. *Opie, E. L.*: J. exp. Med. **86**, 45 (1947). – 49. *Opie, E. L.*: J. exp. Med. **89**, 185 (1949). – 50. *Opie, E. L.*: J. exp. Med. **91**, 285 (1940). – 51. *Policard, A., Collet, A., et Gilttaire-Ralyte, L.*: Arch. Anat. micr. **44**, 1 (1955). – 52. *Rigdon, R. H., et Cardwell, E. S.*: Arch. intern. Med. **69**, 670 (1942). – 53. *Rinehart, J. F.*: Arch. Path. (Chicago) **59**, 439 (1955). – 54. *Roch, M., Martin, E., et Sciclounoff, F.*: Presse méd. **40**, 1253 (1932). – 55. *Schroeder, H. A.*: J. clin. Invest. **28**, 809 (1949). – 56. *Schroeder, H. A.*: J. Amer. med. Ass. **141**, 117 (1949). – 57. *Smith, H. W.*, Chapter 5 in *Berglund, H., et Medes, G.*: The Kidney in Health and Diseases. Lea & Febiger, Philadelphia 1935. – 57a. *Smith, H. W.*: The Kidney, Structure and Function in Health and Disease. Oxford University Press. New York 1951. – 57b. *Wilkinson, B. M., et McCance, R. A.*: Quart. J. exp. Physiol. **30**, 249 (1940). – 58. *Wilmer, H. A.*: Amer. J. Physiol. **141**, 431 (1944). – 59. *Zingg, W.*: Schweiz. Z. Path. Bakt. **14**, 1 (1951). – 60. *Zollinger, H. U.*: Schweiz. Z. Path. Bakt. **11**, 617 (1948). – 61. *Zollinger, H. U.*: Amer. J. Path. **24**, 545 (1948). – 62. *Zollinger, H. U.*: Amer. J. Path. **24**, 569 (1948). – 63. *Zollinger, H. U.*: Amer. J. Path. **24**, 797 (1948). – 64. *Zollinger, H. U.*: Schweiz. Z. Path. Bakt. **13**, 146 (1950).

